



B

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Application of :

Holger Hess-Stumpf

Serial No. : 09/961,403

Filed : September 25, 2001

For : METHOD FOR IN VITRO DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS

**SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s), benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
Germany	100 48 633.9	September 25, 2000

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,

Richard M. Lebovitz, Reg. No. 37,067  
Attorney/Agent for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO  
& BRANIGAN, P.C.  
Arlington Courthouse Plaza I  
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400  
Arlington, Virginia 22201  
Telephone: (703) 243-6333  
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: SCH-1789

Date: February 25, 2004

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 48 633.9

**Anmeldetag:** 25. September 2000

**Anmelder/Inhaber:** Schering Aktiengesellschaft, 13353 Berlin/DE

**Bezeichnung:** Methode zur in vitro Diagnostik von Endometriose

**IPC:** G 01 N, C 07 H, C 12 Q

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 6. Februar 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Dzierzon".

Dzierzon



Belegexemplar  
Dort nicht geändert werden

3

## 5 Methode zur in vitro Diagnostik von Endometriose

Die Erfindung betrifft eine Methode zur in vitro Diagnostik von Endometriose.

Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen, von der schätzungsweise 5-10% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen sind

10 (Sillem, M. 1998; Programmed® 23, Suppl. 1, 1-28). Sie ist gekennzeichnet durch das Vorkommen von Endometriumsgewebe außerhalb der physiologischen Schleimhautauskleidung des Uterus. Neben Schmerzen und zahlreichen anderen Symptomen sind viele Endometriosepatientinnen steril, und ein großer Teil der IVF-

15 Patientinnen (IVF – in vitro Fertilisation) leidet an Endometriose (Adamson, G.D. 1997; Sem. Reprod. Biol. 15, 263-271). In jüngster Zeit mehren sich Publikationen, die für eine genetische Prädisposition bei der Entwicklung einer Endometriose sprechen (Kennedy, S. 1997; Sem. Reprod. Biol. 15, 309-318). So wurde der Verlust von Tumorsuppressormolekülen sowie familiäre Häufungen bei Endometriose-Patientinnen beschrieben.

20 Zur Zeit wird die Endometriose mit Hilfe der Laparoskopie diagnostiziert. Dies ist eine invasive Methode, die häufig zu Komplikationen führt (Chapron C. et al. 1998; Hum. Reprod. 13, 867-872; Jansen F. W. et al. 1997; Br. J. Obstet. Gynecol. 104, 595-600). Sie wird unter Narkose durchgeführt und setzt einen voll eingerichteten Operationssaal voraus.

25 Daher besteht ein Bedarf an neuen Diagnostikmethoden. Wünschenswert wäre eine Methode, die für die Patientinnen weniger belastend wäre und die vom behandelnden Arzt durchgeführt werden könnte.

Dieses Problem wird erfindungsgemäß gelöst durch die Identifizierung von bei der Endometriose differentiell regulierten Genen und die Bereitstellung einer Methode 30 zur Detektion ihrer Genprodukte:

Die Erfindung betrifft eine Methode zur in vitro Diagnose von Endometriose wobei die Menge an Genprodukt von mindestens einem Gen aus der Gruppe bestehend aus Fibronectin, Insulin-like growth factor binding protein-2, Transmembrane receptor PTK7, Platelet-derived growth factor receptor alpha, Collagen type XVIII alpha 1,

5 Subtilisin-like protein (PACE4), Laminin M chain (Merosin), Elastin, Collagen type IV  
alpha 2, p27 interferon alpha-inducible gene, Reticulocalbin, Aldehyde  
Dehydrogenase 6, Gravin, Nidogen und Phospholipase C Epsilon in einer  
Patientinnenprobe bestimmt wird und mit der Menge an diesem Genprodukt in einer  
Kontrollprobe verglichen wird, wobei eine geringere Menge an diesem Genprodukt  
10 auf das Vorliegen einer Endometriose hinweist.

Die Gruppe der Gene wird in Abbildung 1 näher beschrieben. Die Expressionsstärke,  
d.h. die Menge des Genproduktes von mindestens einem der in Abbildung 1  
genannten Gene in einer Patientinnenprobe wird bestimmt und mit der aus einer  
Kontrollprobe (Frau ohne Endometriose) verglichen. Die zu vergleichenden Proben

15 müssen beide aus der sekretorischen Phase, also aus dem Bereich Tag 15-28 nach  
der letzten Menstruation stammen. Eine verminderte Expressionsstärke von  
mindestens einem der o.g. Gene in der Patientinnenprobe deutet auf das Vorliegen  
einer Endometriose hin.

Eine Patientinnenprobe kann eine Probe vom Endometriumgewebe,  
20 Peritonealflüssigkeit, Blut, vaginales Sekret oder Urin der Patientin sein.

Ein Genprodukt ist entweder mRNA, die daraus abgeleitete cDNA, ein Polypeptid  
oder Teile eines Polypeptids. Die Aminosäuresequenzen der Polypeptide sind in  
Abbildung 2 dargestellt.

25 Die erfindungsgemäße Methode kann zur erstmaligen Diagnose von Endometriose  
eingesetzt werden. In diesem Fall wird die Menge des Genproduktes in der  
Patientinnenprobe mit einer Kontrollprobe von nicht erkrankten Frauen verglichen.  
Die erfindungsgemäße Methode kann auch zur Beurteilung des Verlaufs der  
Krankheit verwendet werden. So kann z.B. der Erfolg einer Therapie bestimmt  
werden. In diesem Fall wird die Patientinnenprobe mit einer älteren Probe derselben  
30 Patientin verglichen.

Das Genprodukt Polypeptid oder ein Teilstück eines Polypeptids wird durch  
35 Immunassays detektiert. Dazu werden spezifische Antikörper gegen eines oder  
mehrere Polypeptide ausgewählt aus der in Abbildung 2 beschriebenen Gruppe,  
hergestellt. Die Antikörper können monoklonal oder polyklonal sein. Sie können  
gegen jeweils das gesamte Polypeptid oder gegen Fragmente davon gerichtet sein.  
Die Gewinnung eines solchen Antikörpers erfolgt nach Standardmethoden durch

5 Immunisierung von Versuchstieren. Die Antikörper werden dann z.B. in einem ELISA (enzyme-linked-immunosorbent assay), in einem RIA (radioimmunoassay) oder in der Immunhistochemie zur Bestimmung der Menge des Genproduktes verwendet (Aoki, K. et al. 1996; Forensic Sci. Int. 80, 163-173).

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines erfindungsgemäßen Antikörper-  
10 Chips zur Diagnose von Endometriose. Antikörper-Chips sind miniaturisierte Träger, meist aus Glas oder Silizium, auf deren Oberfläche Antikörper bekannter Spezifität in einem geordneten Raster in hoher Dichte immobilisiert werden. Die Detektion der Protein/Protein Interaktionen kann durch Massenspektrometrie, Fluoreszenz oder surface plasmon resonance erfolgen. Es können Antikörper, welche die aus der in  
15 Abbildung 2 beschriebenen Gruppe ausgewählten Proteine spezifisch binden, auf dem Antikörper-Chip immobilisiert sein. Methoden zur Herstellung und Verwendung von Antikörper-Chips sind in Kreider BL, Med Res Rev 2000,20:212-215 beschrieben.

Die Genprodukte mRNA bzw. die daraus abgeleitete cDNA können durch  
20 Hybridisierung mit Oligonukleotiden, z.B. durch einen Northern blot bestimmt werden. Diese Oligonukleotide haben Sequenzen, die komplementär zu Teilsequenzen des zu detektierenden Genprodukts sind, und können z.B. mit einer chromogenen, radioaktiven oder fluoreszierenden Gruppe markiert sein. Vor der Hybridisierung kann die cDNA mit Hilfe der PCR amplifiziert werden (Sambrook, J. et al. 1989; Cold  
25 Spring Harbor Laboratory Press).

Die Genprodukte mRNA bzw. die daraus abgeleitete cDNA können auch durch quantitative PCR (polymerase chain reaction) bestimmt werden.

Die mRNA kann auch durch *in situ* Hybridisierung mit antisense-RNA bestimmt werden. Dabei kann die antisense-RNA mit Dioxigenin, <sup>32</sup>P oder <sup>33</sup>P markiert sein.  
30 Antisense Nukleinsäure ist eine DNA und/oder RNA , die komplementär zu einer mRNA ist. Sie kann die gesamte komplementäre Sequenz oder Teilsequenzen umfassen. Diese Methode ist dem Fachmann bekannt (Barlati, S. et al. 1999; Histol. Histopathol. 14, 1231-1240).

Die Hybridisierung kann auch mit Hilfe eines DNA-Chips erfolgen. Die Erfindung betrifft daher weiterhin einen DNA – Chip, auf dem mindestens ein Oligonukleotid immobilisiert ist, das der vollständigen cDNA-Sequenz oder einer Teilsequenz bzw.

5 komplementären Sequenz eines Genes ausgewählt aus der Gruppe, die in Abbildung 1 beschrieben ist, entspricht. Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung eines erfindungsgemäßen DNA-Chips zur Diagnose von Endometriose.

DNA-Chips, auch als DNA-Mikroarrays bekannt, sind miniaturisierte Träger, meist aus Glas oder Silizium, auf deren Oberfläche DNA-Moleküle bekannter Sequenz in einem geordneten Raster in hoher Dichte immobilisiert werden. Die Oberflächengebundenen DNA-Moleküle werden mit komplementären, eventuell markierten Nukleinsäuren hybridisiert. Die Markierung kann ein Fluoreszenzfarbstoff sein.

Bei Oligonukleotid-Chips stellen die Oligonukleotide, die auf einem erfindungsgemäßen DNA-Chip gebunden sein können, Teilsequenzen der Genprodukte (mRNA bzw. daraus abgeleitete cDNA) in der Sense- oder Antisense-Richtung dar. Es können ein oder mehrere Oligonukleotide pro Gen auf dem DNA-Chip gebunden sein. Bevorzugt sind 25 Nukleotid-lange Oligonukleotide, die aus dem nicht kodierenden Strang abgeleitet sind. Diese werden bevorzugt aus dem jeweiligen 3'untranslatierten Ende des Gens ausgewählt. Zur Detektion können Oligonukleotide von einem Gen, mehreren Genen oder allen Genen ausgewählt aus der in Abbildung 1 beschriebenen Gruppe eingesetzt werden. Methoden zur Herstellung und Verwendung von DNA-Chips sind z.B. in den US-Patenten Nr. 5,578,832; 5,556,752 und 5,510,270 beschrieben.

Bei cDNA Chips sind die vollständigen Genprodukte (cDNAs) oder Subfragmente (200-500bp lang) auf dem Chip gebunden. Die Methode wird z. B. in Eckmann, L. et al., J Biol Chem 2000, 275: 14084-14094 beschrieben.

Das Genprodukt mRNA kann auch durch chromogene Assays bestimmt werden.

## 5 Beschreibung der Abbildungen

Abb. 1 zeigt die Liste der Gene, die in der sekretorischen Phase bei Vorliegen einer Endometriose herunterreguliert sein können und damit für eine Diagnostik der Endometriose verwendet werden können. In Spalte 1 sind die Namen und die Datenbank-Nummer (Accession Numbers) der Gene aufgelistet, die bei der Analyse als differentiell reguliert gefunden wurden. In Spalte 2 findet sich der Vergleich von Proben aus der sekretorischen Phase (sekr. Phase), jeweils *Endometriose* versus *Normal* (keine Endometriose); *down* bezeichnet den Zustand der Herunterregulation. Die erste Zahl in Klammern gibt an, wie oft das Gen als heraufreguliert und die zweite Zahl gibt an, wie oft das Gen als herunterreguliert gefunden wurde. Für diese Analyse wurden 20 Einzelvergleiche durchgeführt. In Spalte 3 findet sich der Vergleich von Proben aus der proliferativen Phase (prol. Phase). Für diese Analyse wurden 30 Einzelvergleiche durchgeführt. Die Bezeichnung *down* beschreibt den gleichen Zustand wie in Spalte 1, *nc* bedeutet *no correlation* (keine Korrelation), d.h. man findet dieses Gen sowohl herunter- als auch heraufreguliert. Die Bedeutung der Zahlen ist analog zu Spalte 2. In der vierten Spalte findet sich der Vergleich von Proben aus der sekretorischen Phase mit Proben aus der proliferativen Phase. Hier wurde Endometrium von Frauen ohne Endometriose miteinander verglichen. Für diese Analyse wurden 25 Einzelvergleiche durchgeführt. Die Bezeichnung *up* beschreibt den Zustand der Heraufregulation. Die Bedeutung der Zahlen ist analog zu Spalte 2.

Abbildung 2 zeigt eine Liste der Polypeptide, die von den in Abbildung 1 dargestellten Genen kodiert werden und bei Vorliegen einer Endometriose vermindert exprimiert werden.

## 30 Beispiele

Die in den Beispielen verwendeten molekularbiologischen Methoden wie z.B. Isolierung von RNA, Sequenzierung von DNA, RNase Protection, Northern Blot Analyse, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurden nach Standardprotokollen, wie in bekannten Lehrbüchern wie z.B. in Molecular Cloning, A Laboratory Manual

5 (Sambrook, J. et al. 1989; Cold Spring Harbor Laboratory Press) beschrieben, durchgeführt. Methoden für Subtraktionsanalysen der Genexpression sind z.B. in Liang, P. und Pardee, A. B. 1995; Curr. Opin. Immunol. 7, 274-280 beschrieben.

### **Beispiel 1: Identifizierung von Endometriose-assoziierten Genen**

10 Gene, die mit dem Krankheitsbild der Endometriose assoziiert sind, wurden durch Vergleich von Endometriumproben folgender Patientinnengruppen identifiziert:

1. Proliferative Phase: Tage 4-14 nach der letzten Menstruation. Diese Gruppe setzte sich aus Patientinnen zusammen, bei denen aufgrund von Leiomyomen eine Hysteroskopie oder Hysterektomie durchgeführt wurde.

15 2. Sekretorische Phase: Tage 15-28 nach der letzten Menstruation. Diese Gruppe setzte sich aus Patientinnen zusammen, wie unter 1. beschrieben.

3. Proliferative Phase plus Endometriose: Tage 4-14 nach der letzten Menstruation. Die Patientinnen dieser Gruppe litten an Endometriose.

20 4. Sekretorische Phase plus Endometriose: Tage 15-28 nach der letzten Menstruation. Die Patientinnen dieser Gruppe litten an Endometriose.

Endometrium von Frauen mit Endometriose wurde mittels einer Strichcurettage gewonnen. Das Endometrium der Vergleichsgruppe wurde von Frauen im Rahmen einer Hysteroskopie oder einer Hysterektomie, die wegen eines Leiomyoms vorgenommen wurde, gewonnen. Das Gewebe wurde nach der Entnahme in flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Anschließend wurde Gesamt-RNA aus den Proben extrahiert. Diese RNA wurde amplifiziert, durch einen Fluoreszenzmarker markiert, und mit einem DNA-Chip (Human SL array der Firma Affymetrix, enthaltend Oligonukleotide für ca. 7000 humane Gene) hybridisiert. Nach dem Hybridisierungsverfahren wurde der DNA-Chip in einem Scanner analysiert. Die

30 Hybridisierungsmuster aller Gensequenzen, die sich auf dem Chip befinden, wurden zwischen allen Proben verglichen. Insgesamt wurden 20 Einzelvergleiche mit Proben aus der sekretorischen Phase und 30 Einzelvergleiche mit Proben aus der proliferativen Phase durchgeführt bei denen jeweils eine Probe von einer Frau mit Endometriose stammte und eine Probe von einer Frau, die nicht an Endometriose litt.

5 Als differentiell reguliert betrachtet wurden alle diejenigen Gene, die in mindestens der Hälfte der Fälle (10 Vergleiche) um mindestens den Faktor 1.5 gegenüber der Kontrollgruppe (Proben von Frauen ohne Endometriose) herauf- oder herunterreguliert waren. Außerdem wurden 25 Einzelvergleiche von Proben aus der sekretorischen Phase mit Proben aus der proliferativen Phase durchgeführt. Hier 10 wurde Endometrium von Frauen ohne Endometriose verglichen.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt. Die aufgelisteten Gene können als Differenzierungsmarker betrachtet werden. Ausgehend von der Betrachtung, daß die proliferative Phase, dem Namen entsprechend von proliferativen Prozessen dominiert wird, wird die sekretorische Phase eher als Differenzierungsphase 15 angesehen. Vor diesem Hintergrund sollten Gene, die für die Differenzierung von Bedeutung sind, während dieser Phase heraufreguliert werden (vergleiche mit Abbildung 1, Spalte 4) und während der proliferativen Phase herunterreguliert oder gleichbleibend reguliert sein (vergleiche mit Abbildung 1, Spalte 3). Die Gene, die in Spalte 1 aufgelistet sind, erfüllen diese Kriterien und werden daher als 20 Differenzierungsmarker bezeichnet. Dass diese Gene bei Frauen mit Endometriose herunterreguliert sind (Spalte 2), deutet auf eine gestörte Differenzierung in der sekretorischen Phase hin.

## Beispiel 2: Diagnostik von Endometriose

### 1. Probengewinnung

Für die DNA-Chip-Analyse wird Endometriumgewebe aus Patientinnen gewonnen und Gesamt-RNA daraus isoliert. Die RNA wird dann amplifiziert und an einen Fluoreszenzmarker gekoppelt. Für den Immuntest kann Peritonealflüssigkeit, Blut, Vaginal-Sekret, Urin oder Endometriumgewebe von der Patientin gewonnen werden.

### 30 2. Detektion der Genprodukte

#### 2a. mit Hilfe eines DNA-Chips

Zuerst werden die geeigneten DNA-Sequenzen aus den Genen, die aus der in Abbildung 1 beschriebenen Gruppe ausgewählt werden, bestimmt. Geeignet sind Sequenzen, die mit den ausgewählten Gentranskripten hybridisieren können. Die

5 Oligonukleotide werden dann durch einen chemischen Prozess, der auf photolithographischen Verfahren basiert, auf dem Chip hergestellt. Dazu werden photolithographische Masken verwendet, die durch geeignete Computer-Algorithmen erzeugt wurden.

Die markierte RNA wird mit dem Chip in einem Hybridisierungsofen inkubiert.

10 Anschliessend wird der Chip in einem Scanner analysiert, der die Hybridisierungsprofile bestimmt. Dadurch kann festgestellt werden, ob in der sekretorischen Phase eines oder mehrere der Gene der in Abbildung 1 aufgelisteten Gene runterreguliert ist, was auf eine Endometriose hinweist.

## 2b. durch Immuntest

Für die Durchführung eines Immuntestes benötigt man spezifische Antikörper, die an die in Abbildung 2 beschriebenen Polypeptide binden. Die Antikörper können mono- oder polyklonale Antikörper sein, die gegen die aufgereinigten Proteine, Peptide, ausgewählt aus den kodierten Proteinen, oder rekombinant hergestellte Fragmente oder Gesamtprotein gerichtet sind.

20 Erfolgt die Analyse mittels Immunohistochemie verwendet man Endometrium, das der zu analysierenden Patientin entnommen wurde. Nach geeigneter Fixierung des Gewebes, z.B. mittels Formaldehyd und anschließender Einbettung in Paraffin kann das Gewebe für die immunhistochemische Analyse verwendet werden. Dazu werden von dem fixierten und eingebetteten Gewebe mit einem Mikrotom Schnitte geeigneter Dicke, z.B. 4 µm, angefertigt. Der oder die spezifischen Antikörper werden dann mit den weiter vorbereiteten Gewebeschnitten (z.B. Deparaffinierung, Blocken) eine Zeitlang unter geeigneten Temperaturbedingungen, z.B. 1h bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Waschschritten mit einer geeigneten Lösung, z.B. PBS, werden die Schnitte in einem 2. Schritt mit einem geeigneten zweiten Antikörper inkubiert, der für die nachfolgenden Reaktionen, z.B. biotiniliert ist. Der 2. Antikörper bindet an die für die jeweilige Spezies konstante Region des 1. Antikörpers. Nach geeigneter Inkubationszeit und Waschschritten wird nun in einem dritten Schritt die Gewebeprobe z.B. mit Horse-Redish Peroxidase, gekoppelt an Streptavidin, inkubiert. Nach geeigneter Inkubationszeit und Waschschritten wird nun in einem letzten Schritt durch Zugabe eines geeigneten Farbstoffs, z.B. DAB, von der Peroxidase eine Enzymreaktion katalysiert, die zu einer Farbreaktion dort führt, wo

5 der 1. Antikörper spezifisch gebunden hat. Nach Abstoppen der Enzymreaktion und Waschschritten kann der Gewebeschnitt nun getrocknet, fixiert und mit einem Deckgläschen versehen, unter dem Mikroskop analysiert werden. Um zu entscheiden, ob in der Gewebeprobe ein quantitativer oder auch qualitativer Unterschied besteht, muß eine entsprechende Kontrolle einer Probe von einer Frau  
10 ohne Endometriose als Vergleich herangezogen werden.

Erfolgt die Analyse mittels Westernblot werden die gewonnenen Gewebeproben oder Extrakte aus der Peritonealflüssigkeit, Blut, Vaginal-Sekret oder Urin mittels einer Polyacrylamid-Gelelektrophorese aufgetrennt. Nach der Auftrennung werden die in dem Gel aufgetrennten Polypeptide durch Anlegen eines elektrischen Stroms auf 15 eine geeignete Trägermembran, z.B. Nitrozellulose, überführt. Die auf der Trägermembran fixierten Proteine werden nun in einem 1. Schritt mit dem oder den spezifischen Antikörpern inkubiert. Nach geeigneten Waschvorgängen, z.B. mit TBS/TBST, wird die Trägermembran in einem 2. Schritt mit einem 2. Antikörper inkubiert, der an die für die jeweilige Spezies konstante Region des 1. Antikörpers 20 bindet. Der 2. Antikörper kann eine radioaktive Markierung tragen oder ein gekoppeltes Enzym, z.B. alkalische Phosphatase, die in einer nachfolgenden Farbreaktion ein farbloses Substrat in ein farbiges Substrat umwandelt. Da die Menge des an dem Antigen gebundenen des 2. Antikörpers derjenigen des Antigens proportional ist, kann daher die Menge des gemessenen Farbstoffs für eine 25 quantitative Analyse des oder der in dem Extrakt vorhandenen Polypeptide genutzt werden.

Erfolgt die Analyse mittels eines Festphasenimmunoassays wird der oder die spezifischen Antikörper an eine polymere Trägermatrix, z.B. Polyvinylchlorid, gebunden. Anschließend inkubiert man den oder die fixierten Antikörper mit dem 30 Extrakt, der aus z.B. aus der Peritonealflüssigkeit, Blut, Vaginal-Sekret oder Urin gewonnen wurde. Nach geeigneten Waschvorgängen wird in einem 2. Schritt ein 2. Antikörper hinzugegeben, der an einer anderen Stelle des zu detektierenden Antigens spezifisch bindet. Der 2. Antikörper trägt z.B. eine radioaktive oder Fluoreszenzmarkierung und kann daher in einem 3. Schritt hochempfindlich 35 nachgewiesen werden. Die an dem Antigen gebundene Menge des 2. Antikörpers ist derjenigen des Antigens proportional und kann daher für eine quantitative Analyse des oder der in dem Extrakt vorhandenen Proteine genutzt werden.

5 Erfolgt die Analyse mittels ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) wird der oder die spezifischen Antikörper an eine polymere Trägermatrix, z.B. Polyvinylchlorid, gebunden. Anschließend inkubiert man den oder die fixierten Antikörper mit dem Extrakt, der aus z.B. aus der Peritonealflüssigkeit, Blut, Vaginal-Sekret oder Urin gewonnen wurde. Nach geeigneten Waschvorgängen wird in einem  
10 2. Schritt ein 2. Antikörper hinzugegeben, der an einer anderen Stelle des zu detektierenden Antigens spezifisch bindet. Der 2. Antikörper trägt zusätzlich noch ein gekoppeltes Enzym, z.B. eine alkalische Phosphatase. Dieses Enzym katalysiert nun in einem nachfolgenden Schritt die Umwandlung eines farblosen Substrats in ein farbiges Produkt. Es kann aber auch ein nicht-fluoreszierendes Substrat in ein  
15 fluoreszierendes Substrat umgewandelt werden. Die Menge des farbigen oder fluoreszierenden Produkts kann kolorimetrisch gemessen werden. Da die Menge des an dem Antigen gebundenen 2. Antikörpers derjenigen des Antigens proportional ist, kann daher die Menge des gemessenen Farbstoffs oder Fluoreszenzproduktes für  
20 eine quantitative Analyse des oder der in dem Extrakt vorhandenen Polypeptide genutzt werden.

## 5 Ansprüche

1. Methode zur in vitro Diagnose von Endometriose, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Genprodukt von mindestens einem Gen aus der Gruppe bestehend aus Fibronectin, Insulin-like growth factor binding protein-2, Transmembrane receptor PTK7, Platelet-derived growth factor receptor alpha, Collagen type XVIII alpha 1, Subtilisin-like protein (PACE4), Laminin M chain (Merosin), Elastin, Collagen type IV alpha 2, p27 interferon alpha-inducible gene, Reticulocalbin, Aldehyde Dehydrogenase 6, Gravin, Nidogen und Phospholipase C Epsilon in einer Patientinnenprobe bestimmt wird und mit der Menge an diesem Genprodukt in einer Kontrollprobe verglichen wird, wobei eine geringere Menge an diesem Genprodukt auf das Vorliegen einer Endometriose hinweist.
- 15
2. Verwendung von Antikörpern gegen ein oder mehrere Proteine kodiert von Genen aus der Gruppe bestehend aus Fibronectin, Insulin-like growth factor binding protein-2, Transmembrane receptor PTK7, Platelet-derived growth factor receptor alpha, Collagen type XVIII alpha 1, Subtilisin-like protein (PACE4), Laminin M chain (Merosin), Elastin, Collagen type IV alpha 2, p27 interferon alpha-inducible gene, Reticulocalbin, Aldehyde Dehydrogenase 6, Gravin, Nidogen und Phospholipase C Epsilon oder gegen Teile des Polypeptids oder der Proteine zur Diagnose von Endometriose.
- 20
3. DNA – Chip, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Chip mindestens ein Oligonukleotid, das eine Teilsequenz einer DNA ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fibronectin, Insulin-like growth factor binding protein-2, Transmembrane receptor PTK7, Platelet-derived growth factor receptor alpha, Collagen type XVIII alpha 1, Subtilisin-like protein (PACE4), Laminin M chain (Merosin), Elastin, Collagen type IV alpha 2, p27 interferon alpha-inducible gene, Reticulocalbin, Aldehyde Dehydrogenase 6, Gravin, Nidogen und Phospholipase C Epsilon oder deren komplementären Sequenz umfaßt, gebunden ist.
- 30
4. Verwendung eines DNA-Chips nach Anspruch 3 zur Diagnose von Endometriose.

**Belegexemplar**  
Dort nicht geändert werden

Datenbank-Nr., Name	Vergleich Endometriose versus Normal (sek. Phase)	Vergleich Endometriose versus Normal (prol. Phase)	Vergleich Endometriose (Endometrium)
X02761, fibronectin (FN precursor)	down (0 up - 16 down)	down (4 up -12 down)	up (18 up - 1 down)
S37730, insulin-like growth factor binding protein-2	down (1-15)	nc (13-13)	up (17-2)
U40271, Human transmembrane receptor precursor (PTK7)	down (0-14)	nc (6-2)	up (9-1)
M21574, platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA)	down (0-13)	nc (8-10)	up (17-0)
L22548, collagen type XVIII alpha 1 (COL18A1)	down (0-13)	down (0-8)	up (17-0)
M80482, subtilisin-like protein (PACE4)	down (1-13)	down (4-13)	up (22-2)
Z26653, laminin M chain (merosin)	down (1-13)	nc (9-10)	up (17-1)
M36860, U77846, Elastin	down (0-12)	nc (0-0)	up (25-0)
X05610, type IV collagen alpha -2 chain	down (0-12)	nc (3-3)	up (11-0)
X67325, p27 interferon alpha-inducible gene	down (1-12)	nc (9-10)	up (10-2)

**Belegexemplar**  
Dort nicht geändert werden

Datenbank-Nr., Name	Vergleich Endometriose versus Normal (sek. Phase)	Vergleich Endometriose versus Normal (priol. Phase)	Vergleich sek. versus priol. Phase (Endometrium)
	down (0-11)	nc (8-5)	up (11-2)
U07919, aldehyde dehydrogenase 6	down (1-11)	nc (13-9)	up (22-0)
U81607, gravin	down (1-11)	nc (8-7)	up (18-1)
M30269, nidogen	down (0-10)	nc (8-14)	up (15-3)
D42108, phospholipase C Epsilon	down (1-10)	nc (12-14)	up (25-0)

Abbildung 1

**Belegexemplar**  
Dari nicht geändert werden

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
1	Fibronektin	MLRGPGPGLL LLAVQCLGTA VPSTGASKSK ROAQQMVKQPO SPVAVSQSKP GCYDNGKHYQ INQQWERTYL GNALVCTCYG GSRGFNCESK PEAETCFDK YTGNTYRVD TYERPKDSMI WDCTCIGAGR GRISCTIANR CHEGGQSYKI GDTWRRPHET GGYMLECVCL GNGKGWEWTCK PIAEKCFDHA AGTSYVVGET WEKPYQGMIM VDCTCILGEGS GRITCTSRNR CNDQDTRTSY RIGDTWSKK NRGNLIQCIC TGNGRGEWKC ERHTSVQQT SGSGPFTDVR AAVYQPQPHP QPPYGHCVT DSGVYVSVM QWLKTQGNKQ MLCTCLGNGV SCQETAVQT YGGNSNCEPC VLPETYNGRT FYSCTTEGRQ DGHLWCSTTS NYEQDOKYSF CTDHTVLVQT QGGNSNGALC HPPFLYNNHN YTDCTSEGRR DNMWKWCGTTQ NYDADQKFGF CPMAAHEEIC TTNEGYMYRI GDQWDKQHDIM GMMMRCTVG NGRGEWTCA YSQLRDQCI DDITYNVNDT FHKRHEEGHM LNCTCFGQGR GRWKCDPVNDQ CQDSETGTFY QIGDSSWEKYV HGVRYQCYCY GRGIGEMHCQ PLOTYPSSSG PVEVFITETP SQPNSHPIQW NAPOPSHISK YILRWRPKNS VGRWKEATIP GHLSNTIKG LKPGVYYEGQ LISIQQYGHQ EVTRFDFTT S1S1PVTNT VTGETTPFSP LVATSESVTE ITASSFVVS VASDFTVSGF RVEYELSEEG DEPOQYLDLPS TATSVNIPDL LPGRKYIVNV YQ1SEDGEQS LILSTSQTTA PDAPPDPTVD QVDDTSIVR WSRPQAPITG YRIVYSPSVE GSSTELNLPE TANSVTLSDL QPGYQYNITI YAVEENQEST PVVIQOETTG TPRSDTVPSPP RDLQFVEVTD VKVTIMWTPP ESAVTGYRVD VIPVNLPGEH GQLPISRN FAEVTGLSPG VTYYFKVFAV SHGRESKP LT AQQTKLDA P TNLQFVNEDT STVLRWTTP RAQITGYRLT VGLTRRGQPR QYNVGPSVSK YPLRNQPAS EYTDSLVAIK GNQESPATG VFTTLQPGSS IIPPNTYEVTE TTIVITWTPA FRIGFKLGVR PSQGGEAPRE VTSDSGSIVV SGLTPGVVEY YT1QVLRDGQ ERDAPIVNKV VTPLSPPTNL HILEANPDTGV LTVSWERSTT PDTGYRITT TPTINGQOGNS LEEVHADQS SCTFDNLSPG LEYNVSVYTV KDDKESVPIS DTIIIPAVPPP TDLRFNIGP DTMRVTWAPP PSIDLTNFLV RYSPVKNED VAELSISPSD NAVVLTNLPP GTEYVVSVSS VYEQUESTPL RGROKTKGLDS PTGIDFSDIT ANSFTVHWIA PRATITYRI RHHPEHFSGR PREDRVPHSR NSITLTNLTP GTEYVVSIVA LNGREESPLL IGQQSTVSDV PRDLEVAAT PTSULLISWDA

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
		PAVTVRYRI TYGETGGNSP VQEFTVPGSK STATISGLKP GVDYTITVYA VTGRGDSPAS SKPISINYRT EIIDKPSQMV TDVQDNSISV KWLPSSSPVT GYRVTTPKN GPGPTKTKTA GDPQTEMIE GLQPTVEYW SYYAQNPSCGE SQPLVQTAVT NIDRPKGIAF TDVDDVDSIKI AWESPQGQWS RYRVTYSSPE DGIHELFPPAP DGEEDEDTAELQ GLRPGBSEBYTV SVVALHDDME SQPLIGTQST AIPAPTDLKF TQVTPTSLSA QWTPPNVQLT GYRVRVTPKE KTGPMEINL APDSSSVVVS GLMVATKYEV SYVALKDTLT SRPAQGVVT LENVSPPRRA RVTDATETTI TISWRKTET ITGFQVDAVP ANGQPIQRT IKPDVRSYTI TGLQPGTDYK ILYTLNDNA RSSPVVIDAS TAIDAPSNLR FLATTPNSSL VSWQPRARI TGYLIKYEKP GSPPREVVPR PRPGVTEATI TGLEPGTEYT IYVIALKNNIQ, KSEPLIGRKK TDELPLQVTL PHPNLHGPEI LDVPSTVQKT PFVTHPGYDT GNGIQQLPGTS QQOPSYGQQM IFEEHGFRT TPPTTATPIR HRPRPYPPNV GEEIQIGHIP REDVDYHLYP HGPGLNPNAS TGQEALSQTT ISWAPFQDTS EYIIISCHPVG TDEEPLQFRV PGTSTSATLT GLTRGATYNI. IVEALKDQQR HKVREEVVTV GNSVNNEGLNQ PTDDSCFDPY TVSHYAVGDE WERMSESGFK LLCQCLGFGS GHFRCDSSRW CHDNGVNYKI GEKWDROGEN QMMSCTCLG NGKGEFKCDP HEATCYDDGK TYHVGEQWQK EYLGAICSTC CFGGQRGWRC DNCRRPGGEP SPEGTGQSY NYQSQRYHQZ TNTNVNCPIE CFMPLDVQAD REDSRE
2	Insulin-like growth factor binding protein-2	MLPRVGCPL PLPPPPLPL LPLLLLJGA SGGGGARAE VLFRCPPTP ERLAACGPPP VAPPAAVAIV AGGARMPCAE LVREPVGCC SVCARLEGIA CGVYTPRCGQ GLRCYPHPGS ELPLQALVMG EGTCEKRRDA EXGASPEQVA DNGDDHSEGG LVENHVDSM NMLGGGSAG RKPLKSGMKE LAVFREKVTE QHRQMGKGGK HHLGLLEEPKK LRPPPARTPC QQELDQVLER ISTMRLLPDER GPLEHLYSLH IPNCDKHGLY NLKQCKMSLN GORGEWCVN PNTGKLIOGA PTIRGDPECH LFYNEQQEAR GHHTQRMQ

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
3	Transmembrane receptor PTK7	MGAARGSPAR PRRLLPLISVL LPLPLGGTQT AIVFIKOPSS QDALQGRRL LRCEVEAPGP VHVVWLLDGA PVQDTERRFAA VQSSLSSFAAV DPLQDSGTFQ CVARDVTGE EARSANASFN IKWIEAGPVV LKHPhaseAEI QPOTQVKLRC HIDGHPRPTY QWFRDGTPLS DGQSNTHTVSS KERNLTTLRPA GPEHSGLYSC CAHSAFSQAC SSQNFTLSIA DESFARVVL A PDGVVVARYE EAMFHQCQSA OPPPSLQWLF EDETPITNRS RPPHLRRATV FANGSLLTTQ VRPRNAGTYR CIGQQQRGPP IILEATLHLA EIEDMPLFEP RVFTAGSEER VTCLPPKGIP EPSVWVWEHAG VRLPHTGRVY QKGHELVLAN IAESDAGVYT CHAANLAGOR RODVNITVAT VPSWLKKPQD SQLEEGKPGY LDCLIQATPK PTUVWYRNQM LISEDTSRFEV FKNGTLRINS VEVYDGTVYR CMSSTPAGSI EAQAVLQVLE KLKFTPPPQP QOCMGEFDKEA TVPCSATGRE KPTIKWERAD GSSLPEWVTD NAGTLHFARY TRDDAGNYTC IASNGPQGQI RAHVQLTVAV FITFKVEPER TTVYQGHTAL LQCEAQGDPK PLIQWKGDKR ILDPTKLGPY MHIFQONGSLV IHDVAPEDSG RYTCIAGNSC NIKHTEAPLY VVDKPVPEES EGPGSPPPYK MIQTIGLGSVG AAVAYIIAVL GLMFYCKKRC KAKRIQKPE GEPEMECJN GGPLQNGQPS AEIQQEEVAULT SLGSGGPAAATN KRHSTDKMH FPRSSSLQPII TLGKSEFGEV FLAKAQGLEE GVAETLVLVK SLOSKDEQQQ LDFRRELMF GKLNHANVVR LIGLCREAEP HYMVLEYVDL EDLKQFLRIS KSKDEKLKSQ PLSTKQKVIAL CTQVALGMEH LSNNRFVHKD LAARNCLVSA QRQVKVSALG LSKDVYNSEY YHFRQAWVAL RWMSPEALLE GDFSTKSDDW ASGVLMWEVF THGEMPHGGQ ADDEVLAIDLQ AGKARLPQPE GCPSKLYRLM ORCWALSPPKD RPSFSEIASA LGDSTVDSKP
4	Platelet-derived growth factor receptor alpha	MGTSHPAFLV LGCLLITGLSL ILCQLSLPSI LPNENEKVVQ LNSSFSLRCF GESEVSWQYP MSEEEESSDVE IRNEENNNSGL FVTVLEVSSA SAAHTGLYTC YYNHTQTEEN ELEGRHIXIY VPDPDVAFVP LGMTDYLVIV EDDDSAIIIPC RTTDPETPVT LHNSEGVVPA SYDSRQGFNG TFTVGPYICE ATVKGKKFQT IPENVYALKA

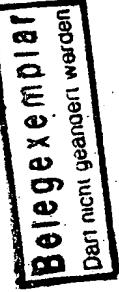


Abbildung 2

Seq.IDNO.	Name	Proteinsequenz
		TSELDLEMEA LKTYVKSGET IIVVTCAVFFNN EVVDIQLWTPP GEVKGKGITM LEEIKVPSIK LIVYTLTVPEA TKDKDSDYEC AARQATREVK EMKKVTISHV EKGFEIEIKPT FSQLEAVNLH EVKHEVVVEVR AYPPPRISNL KNNLTLIENL TBTITDVEKI QEIRYRSKLK LIRAKEEDSG HYTIVAQNED AVKSYTFFELL TQVPSSILLDL VDDDHHGSTGG QTVRCTAEGT PLPDIEWMIC KDIKKCENNNT SWTILANNVS NIITEIHSRD RSTVEGRVTFF AKVEETIAVR CLAKNLLGAE NRELKLVAPT LRSELTVAAA VLVLLVIVII SLIVLVIWIK QKPRYEIRWR VLESISPDPGH EYIYVDPMQL FYDSRWEFPR DGLVLIGRVLG SGAFCGVVEG TAYGILSRSQP VMKVAVKMLK PTARSSEKQA LMSELKIMTH LGPHLNIVNL LGACTKSGPI YIITEYCFIG DLVNVLHKNR DSFLSHHPER PKKELDIFGL NPADESTRSY VILSFENNGD YMDMKQADTT QYVPMLERKE VSKYSDIQRS LYDRPASYKK KSMLDSEVKN LLSDDNSEGTL TLDDLLSFTY QVARGMEMFLA SKNCVHRDLA ARNVILLAQGK LVKICDFGIA RDIMHDSNYV SKGSTFLPVK WMAPESIFDN LYTLISDVWS YGILLWEIFS LGGTPYPGMM VDSTFYNKIK SGYRMAKPDH ATSEVYEIMV KCWNISEPEKR PSFYHLSEIV ENLLPGQYKK SYEKIHLDFL KSDHPAVARMVDSDNAYIG VTYKNEEDKL KDWEGLDQE RLSADSGYII PLPDIDPVPE EEDLGKRNRH SSQTSEESAI ETGSSSSTFI KREDETIEDI DMMDDIGIDS SDLVEDSFL
5	Collagen type XVIII alpha 1	GEVGADGIPG FPGLPGREGI AGPOGPKGDR GSRGEGKGDPG KDGILGQPGLP GPRGPPGPVV YVSEQDGSVL SVPGPGRG FAGFPGPAGP KGNLGSKGEL GSPGPKGEGK EGPSIIFSPDG GALGPAQKGA KGEPGFRGPP GLYGRPGYKG E1GFGRPGR PGMNGLKGK GEPGDASLGF GMRGMPGPB PPGPPGPGT PYYDSNVFAE SSRPGPGLP GNQGPPGPKG PKGEVGPPGP PGQFPFDFLQ KEAEMKGEGK DRGDAGQKGE RGEPGGGFFF GSSLPGAPGA PGPRGYGP GPKGESIRGQ PGPPGPQGPB GIGYEGRQGP PGPPGPQGP SFGPGPHRQTI SVPGPGPB PPGPPGTMGA SSGQVRLWAT RQAMLGQVHE VPEGWLIFVA EQEEELYVRVQ NGFRKVQLEA RTPLPRGTDN EVAALQPPVV QLHDNSNPYPR REHPPHTARP WRADDILASP PGLPEPQYP GGPHHSSSYVH CGPARPTSPP AHSHRDQFQPV LHVALNSPL SGGMGIRGA DFOCFOQARA VGLAGTFRAF ISSRLQDLYS

**Belegexemplar**  
Darin nicht geändert werden

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
6	Subtilisin-like protein (PACE4)	IVRADRAAV PIVNLKDELL FPSWEALFFSG SEGPLPGAR IFSFDGKDV L RHPTWQOKSV WHGSDPNCRR LITESYCETWR TEAPSATGQA SSSLGGRLLG QSAASCHHAY IVLCLIENSFM TASK  MPPRAPPAGP PRPPPRAAA TDTAAAGAGGA GGAGGAGGGP FRPLAPRPNR WLLLALPAA CSAPPRPVY TNHWAVQVLG GPAEZDRVAA AHGYLNLGQI GNLEDYYHFY HSHTFKRSTL SSRGEHTFLR MDPVQVKWLQQ QEVKRRVKRQ VRSDDPQALYF NDPPIWSNMWY LHCGDKNSRC RSEMINVQAAW KRGYTGNV VTIILDDGIER NHFDLAPNYD SYASYDVGNG DYDPSPRYDA SNENKHGTRC AGEVAASANN SYCIVGIAYN AKIGGIRMLD GDVTDVVEAK SLGIRPNYID IYSASWGPDD DGKTVDGPGR LAKQAFEGYGI KKGRQGLGSI FWVASGNGGR EGDYCSDCGY TNSIYTISVS SATENGYKPW YLEECASTLA TYSSGAFYE RKIVTTDLRQ RCTDGHGTGTS VSAPMVAGII ALALEANSQL TWRDYQHLLV KTSREAHLLKA SDWKVNGAHH KVSHFTYGFGL VDAEALVVEA KKWTAVPSQH MCVAASDKRP RSIPLYQVLR TTALTSAACE HSDQRVYVLE HVVVRTSISH PRRGDLQIYL VSPSGTSQL LAKRLLDSN EGFTNWEMT VHCGEKAEG QWTLFQDLP SQRVNPERQG KILKEWSLILY GTAEHPYHTF SAHQSRSRML ELSAPELEPP KAALSPSQVE VPEDEEDYTA QSTPGSANIL QTSVCHPCECG DKGCDGPNAQ QCLNCVHFSL GSVKTSRKCV SVCPIQYFGD TAARRCRCH KGCETCSSRA ATQCLSCRG FYHHQEMNTC VTLCPAGFYA DESQKNCLKC HPSCKKCVDE PEKCTVCKEG FSLARGSCIP DCEPGTYFDS ELJRCGECHH TCGTCVGPGR EECIHCANF HFHDWKCVPA CEGEGTYPEEM PGLPHKVCRD CDENCLSCAG SSRNCSRCKT GFTQI GTSCSI TNHTCSMADE TFCEMVKSNR LCERKLFIQF CCRTCLLAG
7	Laminin M chain (Merosin)	MPGAAGVILL LLLSGGLGGV QAQRQPQQRQ SQAHQORGLF PAVLNLASNA LITMNATGGE KGPEMYCKLV EHVPGQPVNR PQCRICQNQS SNPQRHPT NAIDGKNTWW QSPS1KNGIE HYVTTITLDL QQVFQIAVVI VKAANSPRPG NWILLERSLDD VEYKPWQYHA VTDTECLTY NIYPRTGPPS YAKDEVICT SFYSKIHPLE NGEIHISSLIN GRPSADDPS P ELEFTSARY IRILPQRIRT LNADLMMFAH KDPREIDPIV TRRYYYSVKD ISVGGMCICY GHARACPLDP ATNKSRCCE HNTCGDSCDQ CCPGFHQKWP RAGTFLTKTE CEACNCHGKA

**Belegexemplar**  
Dari nicht geändert werden

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
		EECYDENVA RRNLSLNIRG KYIGGGVCIN CTQNTAGINC ETCTDGFFRP KGVSENNYPRP CQPCHCDPISLNEVCVKDE KHARRGLAPG SCHCKTGF GG VSCDRCARGY TGYPDCKACN CSGLGSKNED PCFGPCJCICKENVEGGDCSRCR KSGFFNLQED NWKGCDCEFC SGVSNRCQSS YWTYGKIQDM SGWYLTDLPG RIRVAPQQDDLDSPQQISIS NAEARQALPH SYWWSAPAPY IGNKLPAVGQ QLTFTISYDL EEEEDTERV LQLMILLEGNDLSISTADE VYLHPSEEHT NVLLKEESF TIHGHFPVR RKEFMTVLAN LKRVLLQITY SFGMDAIFRLSSVNLESAVS YPTDGSIAAA VEVCQCOPGY TGSSCESCWP RHRRVNGTIF GGICEPCQCFC GHAESCDDTGECLNCKDHT GGPYCDKCLP GFYGEPTKGT SEDCOPCACP LNIPSNNSP TCHLDSLGL ICDGCPVGYTGPRCERCAEG YFGQPSVPGG SCQPQCQNDN LDfspIPGSCD SLSGSCLICK PGTTGRYCEL CADGYFGDAVDAKNCOPCRC NAGGSFSEVC HSQTGQCECR ANYQGORCSDK CKAGTFGLQS ARGCVPCNCN SFGSKSFDCESGQWCQPG VTGKRCDRCA HGYNFQEGG CTACECSHLG MNCDPKTGRIC CPPNTIGEK CSKCAPNTWGHSITTGCKAC NCSTVGLSDLF QCINVNTGQCN CHPKFSGAKC TECSRGHWNY PRCNLCDCFL FGTDAATTCDSETKKCSCSDQ TGQCTCKVNV EGIHCDRCP GKFGLDAKNP LGCSSCYCFG TTOQCEAKG LIRTWWTLKAEQTLPLVDE ALQHTTKGI VFQHPEIVAH MDLMREDLHL EPFYWKLPQF FEGKLMAYG GKLKYAIYFEAREETGFSTY NPQVIIRGTT PTHARIIVRH MAAPLIGQLT RHEIEMTEKE WKYYGDDPRV HRTVTREDFLDILYDIHYIL IKATGNFMR QSRISEISME VAEQGRGTTM TPPADLIEKC DCPLGYSGLS CEACLPGFYRLRSQPGGRTP GPTLGTCVPC QCNGHSSLCD PETSIQNQO HHTAGDFCER CALGGYGVK GLPNDCQQCACPLISSSNMF SPSCVAEGLD DYRCTACPRG YEGQYCERCA PGYTSPGNP GGSCQECECD PYGSLPVPDCPVTGFCTCRP GATGRKCDGC KWHWAREGWE CVFCGDECTG LLLGDLARLE QMVMSINLTG PLPAPYKMLYGLENMTQELK HLLSPRAPE RLQIOLAEGNL NTLVTEMNEL LTRATKVAD GEQTGQDAER TMTRAKSLGEFIKELARDAE AVNEKAIKLN ETLGTRDEAF ERNLEGLQKE IDQMIKELLRR KNLETQKEIA EDELVAEALLKKVVKLGE SRGENEEMEK DLREKLADYK NKVDADWLL REATDKIREA NRLFAVNQKN MTALEKKKEAVESGKRQIEN TLKEGNDILD EANRLADEIN SIIDYVEDIQ TKLPPMSEL NDKDDLSQE IKDRKLAEKV

**Belegexemplar**  
Dari nicht genannten werden

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
		SQAESHAQL NDSSAVLDGI I.DEAKNISFN ATAACKKAYSN IKDYIDEAEK VAKEAKDLAH EATKLATGPR GLLKEDAKGC LQKSFRILNE AKKLANDVKE NEDHNLNGLKT RIENADARGN DLI.RTLNDTL GKL.SALPNDT AAKLOAVKDK ARQANDTAKD VLAQITELHQ NLDGLKKNNY KLADSVAKTN AVVKDPSKNK LIADADATVK NLEQEADRLI DKLKPIKELE DNLLKNISEI KELINQARKQ ANSIKVSSS GGDICIRTYKP EIKKGSYNNI VYNVKTAVAD NLLFYLGSAK FIDFLAIEMR KGKVSLFLWDV GSGYGRVEYP DLTIIIDDSYWY RIVASRTGRN GTISVRALDG PKASIVPSTH HSTSPPGYTII LDVDANAMLF VGGLTGKLKK ADAVRVITFT GCMGETYFDN KPIGLWNFRE KEGDCKGCTV SPQVEDSEGT ATRDLRDFMS VELTDGHIKV SYDLGSGMAS VVSQNQHNDG KWKSF7LSRI QKQANISIVD IDTNQEEINIA TSSSGNNFGL DLKADDKIYF GGLPLTLRNLS MKARPEVNK KYSGCLKDIE ISRTPYNLLS SPDYYGVTKG CSLEENVYTVS FPKPGFVELS PVPIDVGTEI NLSFSTKNE GIILLGSGT PAPPRRKRRQ TGOAYYVILL NRGRLEVHLS TGARTMRKIV IRPEPNLFHD GREHSVHVER TRGIFTVQVD ENRRYMQNLT VEQPIEVKKL FVGGAPPEFQ FSPLRNIPPF EGCINNLVIN SVPMDFARPV SFKNA DIGRC AHQKLREDED GAAPAEIIVIQ PEPVPTPAFP TPTPVLTTHGP CAAESEPALL IGSKQFGGLSR NSHIAIAFFD TKVKNRLTIE LEVRTEAESG LLFYMMAAINH ADFATVQLRN GLPYFSYDLG SGDTHTMPT KINGQWHKI KIMRSKQEGI LYVDGASNRT ISPKAIDL D VVGMLYVGGL PINYTRRIG FVTYSIDGCV RNLLHMAEAPA DLEQPTSSFH VGTCFANAQR GTYFDGTGFA KAVGGFFKVLGL DLLVEFEFAT TTTTGVLLLGI SSQKMDGMGI EMIDEKLMFH VDNGAGRFTA VYDAGVPGHL CDGQWHKVTAA NKIKHRIELT WDGNQVEAQ PNPASTSADT NDPVFGGFP DLLKQFGLTT SIFRGCIIRS LKLTKGTASH WRLLPRPWN
8	Elastin	MAGLTAAPR PGVLLLILLI LHPSPRGVGP GAIPGGVPGG VFPVGAGLGA LGGGALGPGG KPLKPVPGGL AGAGLGAGLG AFPAVTFPGA LVPGGVADAA AAYKAAKAGA GLGGVPGVGG LGVSGAVVP QPGAGVKPGK VPGVGLPGVY PGGVLPGARF PGVGLPGVP TGAGVKPKAP GVGGAFAFAGIP GVGPFGGQPQ GPLGYPIKA PKLPFGGYGLP YTRGKLPYGY GPGGVAGAAG KAGYPTGTGV GPQAAAAAAA KAAAKFGAGA AGVLPGVGA

**Belegexemplar**  
Dort nicht geändert werden

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
9	Alpha-2 type collagen	<p>GVPGVPGAI P GIGGIAGVGT PAAAAAAA AKAAKYGAAA GLVPGGGFG PGVVGPGAG VPGVGPGAG      IPVPGAGIP GAAPGVVSP EAAAKAANKA AKYCARPGVG VGGIPTYVG AGGFPGFVG VGGIPGVAVG      PSVGGVPGVG GVPGGVISPE AQAAAAKAA KYGVGTPAAA AAKAAKAAQ FALLNLAGLV PGVGVAAPGVG      VAPGVGVAPG VGLAPGVVA PGVGVAPGVG VAPGIGPGGV AAAAKSAAKV AAKAQLRAAA GLGAGIPLG      VGVGVPGLV GAGVPGLVG AGVPGFCAVP GALAAAAKA YGAAVPGVLG GLGALGGVGI PGGVVGAGPA      AAAAAAKAA KAAQFGLVGA AGLGGLGVGG LGVPGVGGLG GIPPAAAAKA AKYGAAGLGG VLGGAGQFPL      GGVAAARPFGF LSPTFPGGAC LGKACGCRKRK</p> <p>MGRDQRAVAG PALRWWLLG TTVVGLFLQS VLAGVKKKFDV PCGGRDCSGG CQCYPEKGRG QQPGPVGPQ      YNGPPGLQQF PGLQGRKGDK GERRGAPGVTG PKGDVGARGV SGFPGADGIP GHPGQGGPRG RPYGDGCNGT      QGDSGPQGPP GSEGGFTGPPG PQGPKGQKGE PYALPKEERD RYRGEPEPG LVGFQGPPGR PGHVGQMGPV      GAPGRGPBG PPGPKGQQGN RGLGFYGVKG EKGDVGQGP NGIPSDTLHP IIAPTGVTFH PDQYXGEKGS      EGEPEGIRGIS LKGEEGIMGF PGLRGYPGLS GEKGSQPKQKG SRGLDGYQGP DGPGRGPGEA GDPGPGLPA      YSPHPSSLAKG ARGDPGFPGA QGEPSQGEPEP GDPGLPGPPG LSIGDGDQRR GLPGEMGPKG FIGDPGIPAL      YGGPPGPDK RGPPGPGLP GPPGPDGFLF GLKGAKGRAG FPGLPGSPGA RGPKGWGDA GECRCTEGDE      AIKGLPGLPG PKGFAGINGE PGRKGDKGDP QOHGLPGFPG LKGVPGNIGA PGPKGAKGDS RTITTKGERG      QPGVPGVPGM KGDDGSPGRD GLDGFPGLPG PPGDGIKGPP GDGPGYPIPG TKGTPGEMGP PGLGLPGLKG      ORGFPGDAGL PGPPGFLGPP GPAGTPGQID CDTDVKRAGV GDROEAIQPG CIAGPKGLPG LPGPPGPTGA      KGLRGIIPGFA GADGCPGPRG LPGDAGREGF PGPPGFIGPR GSKGAVGLPG PDGSPGPIGL PGPDGPPGER      GLPGEVILGAAQ PGPRGDAGVP QGPGLKGLPG DRGPPGFRGS QGMPGMPLK GQGPLGPSSG QPGLYGPPLG      HGFPGAPQEE GPLGLPGIPG REGLPGDRGD PGDTGAPGPV GMKGLSGDRG DAGFTGEQGH PGSPGFKGID      GMPGTPGLKG DRGSPGMDGF QGMPGLKGRP GFPGSKGEAG FFGIPGLKGL AGEPGFKGSR GDPGPFP</p>

**Belegexemplar**  
Dari nicht geändert werden

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
		VILPGMKDIK GEKGDEGPMG LKGYLGAKGI QGMGPGLS GIPGLPGRG HIKGVKDIG VPGIPGLPGF PGVAGPPGT GFPGFIGSRG DKGAPGRAGL YGEIGATGDF GDIGDTINLP GRPGLKGERG TTGIPGLKGF FGEKGTEGDI GFPGIGTVTG VQGPPGLKGQ TGFPLGTGPP GSQGELGRIG LPGGGDDGW PGAPGLPGFP GLRGIRGLHG LPGTKGFPGS PGSDIHINGDPG FPGPPGERGD PGEANTLPGP VGVPGQKGDQ GAPGERGPPG SPGLQGFPGI TPPSNISGAP GDKGAPGIFG LKGYRGPPGP PGSAAALPGSK GDTGNPGAPG TPGTKGWGAD SGPGQGRPGVF GLPGEKPRG EQGFMGNTGP TGAVGDRGPK GPKGDPGFPG APGTVGAPGI AGIPQKIAIQ PGTIVGPQRRR GPPGAPGEIG PQGPPGEPEGF RGAPGKAGPQ GRRGVSAVPG FRGDEGPIGH QGPIGQEAGAP GRPGSPGLPG MPGRSVSIGY LLVKHSQTDQ EPMCPVGMMNK LWSGYSLLYF EGOEKAHNQD LGLAGSCLAR FSTMPFLYCN PGDVCCYYASR NDKSYWLSTT APLPMPMPVAE DEIKPYISRC SVCEAPAIRAI AVHSQDVSI P HCPAGWRSILW IGYSFLMHTA AGDEGGSQL VSPGSCLEDF RATPFIECNG GRGTCHYAN KYSFWLTTIP EQSFQGSPSA DTLKAGLIRT HISRCQVCMK NL
10	p27	MEASALTSSA VTSVAKVVRV ASGSAVVLPL ARIATVVIIGG VVAMAAVPMV LSAMGFTAAG IASSSSIAAKM MSAAAIAANGG GVASGSSLVGT LQSLGATGLS GLTKFILGSI GSAAIAAVIAR FY
11	Reticulocalbin	MARGGRGRRL GLALGLLLAL VLAPRVLRAK PTVRKERVVR PDSELGERPP EDNQSFYQDH EAFLGKEDSK TFDQOLTPDES KERLGKIVDR IDNDGDFVT TEEELKTWKIR VOKRYIFDNN AKVWKDYDRD KDDKISWEVE KQATGYYLG NPAEFHDSSD HHTFKKMLPR DERRFKAADL NGDLTATREE FTAFLHPEEF EHMKEIVVLE TLEDIDKNGD GFVDQDEYIA DMFSHEENGEP EPDWVLSERE QFNEFRDLINK DGKLKDDEIR HWILPQDYDH AQAEARHLVY ESDDKNKDEKL TKEEILLENNW MFVGSQATNY GEDLTKNHDE L
12	Aldehyde dehydrogenase 6	MATANGAVEN GQPDKKPAL PRPIRNLEVK FTKIFINNEW HESKSGKKFA TCNPSTREQI CEVEEGDKPD VDKAVEAAQV AFQGSPWRR LDALSRGRL HQLADLVERD RATLAALETM DTGKPFHLAF FIDLEGCI

**Belegexemplar**  
Dort nicht geändert werden

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
13	Gravin	<p>LRYFAGWADK IQGKTIPTDD NVVCFTRHEP IGVCGAITPW NFPLLMLVWK LAPALCCGNT MVLKPAEQTP      LTALYLGSLI KEAGFPGVW NIVPGFGPTV GAAISSHPOQI NKIAFTGSTE VGKLVKEAAS RSNLKRVTE      LGGKNPCIVC ADADDLAVE CAHQGVFFNQ GOCTTAASRV FVEEQVYSEF VRRSVEYAKK RPVGDPFDVK      TEQGPQIDQK QFDKILELIE SGKKEGAKLE CGGSAMEDKG LFIFKPTVFSE VTDMNRIAKE EIFGPVQPIL      KFKSIEEVTK RANSTDYGLT AAVFTKNLDK AIKLASALES GTWWINCYNA LYAQAPFGF KMSGNGRELG      EYALAEYTEV KTVTIKLGDK NP</p> <p>MGAGSSTEQR SPEQQPEGSS TPAEPEPSGG GPSAEAAPDT TADPAIAASD PATKLLQKNG QLSTINGVAE      QDELSLQEGD LNGQKGALNG QGALNSQEE EVITTEVGQR DSEDVSRDS DKEMATKSAV VHDITDDQEQ      ENRNIQIPS SESNNEELTO PTESQANDIG FKVKVFKFVGF KFTVKKDTE KPDTVQLLTW KKDEGEAGAG      AGDHQDPSLG AGEAASKESE PKOSTEKPEE TLKREQSHAE ISPPAESQQA VEECKEEGEE KQEKEPSKSA      ESPTSPVTE TGSTFKKFFT QGWAGWRKKT SFRPKDEDEV EASEKKKEQE PEKVDTEDG KAEVASEKLT      ASEQAHPQEP AESAHEPRLS AEYEKVELPS EEQVSGSQGP SEEKPAPLAT EVFDEKIEHV QEEVVAEVHV      STVEERTEQ KTEVEETAGS VPAEELVGMD AEPOEAEPAK ELVQLKETCV SGEDPTQGAD LSPDEKVLSK      PPEGVVSEVE MLSSQERMKV QGSPLKKLFT STGLKKLSGK KQKGKRGGGD BESGEHTQVP ADSPDSEQEQ      KGESSASSPE EPEEITCLEK GLAEVQDGE AEEGATSDGE KKREGVTPWA SFKKMVTPKK RVRRPSESDK      EDELDKVSKA TLSTESTAS EMQEEMKGSV EEPKPEEPKR KVDTSVSWEA LICVGSSKKR ARRSSSSDEE      GGPKAMGGDH QKADEAGKDK ETGTDGILAG SQEHDPGQGS SSPEQAGSPT EGEGVSTWES FKRRLVTPRKK      SKSKLEEKESE DSIAGSGVEH STPDTEPGKE ESWWSIKKF1 PGRRKKRPDG KQEQAEPVEDA GPTGANEDDS      DVPAVVPULSE YDAVEREKME AQQAQKGAEQ PEQKAATEVS KELSESQVHM MAAAADVADGTR ATATIIEERSP      SWISASVTEP LEQVVEAAAL LTTEEVLEREV IAEEEPPTVT EPLPENREAR GDTVVSEAEEL TPEAVTAET      AGPLGSEEGT EASAEEETTE MVSASVSQLTD SPDITTEEATP VQEVEGGVVD 1EEQERRTOE VLQAVAEEKVK</p>

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
		EESQLPGTGG PEDVILQPVQR AFAERPEEAQ EAAGLKKETD VVILKDAQEA KTEPPTQGKV VGQTTPESFE KAPQVTESIE SSELVITTCQA EFLAGVKSQE MVMHQAIAPPD SVETPTIDSET DGSTPVADFD APGTIQKDEI VEIHEENEVA SGTOSSGGTEA EAHPAQKERP PAPSSFVFQE ETKEQSKMED TLEHTDKEVs VETVSILSKT EGTQEADQYA DEKTKDVPFF EGLEGSIDTG ITVSREKVTE VALKGEGTEE AECKKDDALE LQSHAKSPPS PVEREMVVQV EREKTEAEPt HVNEEKLEHE TAVTVSEEVs KOLLQTVNVP IIDGAKEVSS LEGSPPPPCLG QEEAVCTKIQ VQSSSEASFTL TAAAEEEKVL GETANILETG ETLEPAGAHL VLEEKSEKN EDFAAHPGED AVPTGPDCQA KSTPVIVSAT TKKGLSSDLE GEKTTSLKWK SDEVDEQVAC QEVVKVSAIE DLEPENGILE LETKSSKLVQ NIQTAVDQF VRTEETATEM LTSELQTOAH VIKADSQDAG QETEKGEEEP QASAQDETPI TSAKEEEST AVGOAHSDIS KDMSEASEKT MTVEVEGSTV. NDQQOLEEVVL PSEEVEGGAG TKSVPEDDH ALLAERIEKS LVEPKEDKG DDVDDPENQN SALADTDASG GLTKESPDTN GPKQKEKEDA QEVELQEGKV HSESDKAITP QAQEELOKQE RESAKSELTE S
14	Nidogen	MLASSSRIRA AWTRALLPL LLAGPVGCLS RQEELFPFGPG QGDLELEDGD DFVSPAELs GALRFYDRSD IDAVYVTNG LIATSEPPAK ESHPGLFPT FGAVAPFLAD LDTTDGLGKV YYREDLSPSI TQRAAECVHR GFPEISEQPS SAVVVTWESV APIQGSPSRDP DQKGKRNTFQ AVLASSDSSS YAIFLYPEDG LQFHHTFSKK ENNQVPAVVA FSQGSVGFLW KSNGAYNIFA NDRESIENLA KSSNSGQQGV WVFBIGSPAT TNGVVPADIV LGTEDGAEYD DEDEDYDLAT TRLGLEDVGT TPFSYKALRR GADTYSVPS VLSPPRAATE RPLGPPTERT RSFQLAVETF HQQHPQVIDV DEVEETGVVF SYNTIDSROTC ANNRHQCSVH AECRDYATGF CCSCVAGYTG NGRQCVAEGS PQRVNGKVKG RIFVCGSSQVP IVPENTDLHS YVMMNHGRSY TAISTIPETV GYSLLPLAPV GGIIGWMFAV EQDFGFKNGFS ITGGEFTRQA EVTFGHPGN LVIKQRFSGI DEHGHLTIDT ELEGFRVPQIP

Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
		FGSSVHIEPY TELYHYSTSV ITSSSTREYT VTEPERDGAS FSRITYQWR QTITFQECVH DDSRPALPST QQLSDVDSVFV LYNQEEKILR YAFSNSIGPV REGSPDALQN PCYIIGTHGCD TNAACRPGR TQFTCECSIG ERGDGRTCYD IDECSEQPSV CGSHHTICNNH PGTFRCECVE GYQFSDEGTC VAVIDQRPIN YCETGLHNCD IPORAQCITYT GGSSYTCSCSCL PGFSGDGQAC QDVDECOPSR CHPDAFCYNT PGSFTCQCKP GYQGDGFRCV PGEVEKTRCQ HEREHILGAA GATDPQRPIP PGLFVPECPDA HIGHYAPTOCH GSTGYCWVD RDGREVEGTR TRPGMTPPCL STVAPPQHG PAVPTAVIPL PPGTHLLFAQ TGKIERLPLE GNTMRKTEAK AFLHVPAKVI IGLAFDCVDK MYYWTDITEP SIGRASLHGG EPTTIIRODL GSPEGIAVDH LGRNIFWTDLS NLDRIEVALI DGTQRRVLFV TDLVNPRGIV TDSVRGNLYW TDWNRDNPKI ETSYMDGTNR RILVQDDLGL PNLHLFDAFS SQLCWVDAGT NRAECLNPSQ PSRRKALEGQ QYPFAVTSYG KNLYFTDWKM NSVIVALDIAI SKETDAFQPH KQTRLYGITT ALSQCPQGHN YCSVNNGGCT HLCLATPGSR TCRCPDNTLG VDCIERK
15	Phospholipase Epsilon	C MPSEKKISSA NDCISFMQAG CELKKVPRNS RIYNRFITLD TDIQALRWEP SKKKDLEKAKL DISAIKEIRL GKNTEFTNN GLADQICEDC AFSILHGENY ESLDLVANSA DVANIWVSLG RYLVSRSKQP LDMEGHNQNT PRFMWLKTVF EAADVDDNGI MLEDTSVELI KQLNPTLKEA KIRLKFKEIQ KSKEKLTRV TEEEFCEAFC ELCTRPEVYF LLVQISKNKE YLDANDMLF LEAEQGVTHI TEDICLDIR RYELSEEGRQ KGFLAIDGFT QYLLSSECDI FDPEQQKVAQ DMTQPLSHYY INASHNTYLI EDQFRGPADI NGYIRALKMG CRSVELDVDSD GSDNEPILCN RNNMITHVSF RSVIEVINKF AFVASEYPLI LCLGNHCSLP QQKYMQAQOMK KVFGNKLYTE APLPSESYLP SPEKLKRMII VKGKKLPSDP DVLEGVTDE DEEAQMSRMRM SVDYNGEQKQ IRLCRELSSDL VSICKSVQYR DFELSMKSON YWEMCSFSET EASRIANEYP EDFVNINYNKF LSRIYPSAMR IDSSNLNPQD FWNCGCQIVA MNFQTGPMM DLHTGMFLQN GGCGGYVLRPS IMRDEVSYFS ANTRGILPGV SPLALHIKII SGQNFPKPKG ACAKGDVIDP YVCIEIHGIP ADCSEQRTKT VQONSNDNP IF DETFEFQVNL PELAMIRFVV LDDDIYGDEF IGQYTIPFEC LQPGYRHVPL RSFVGDMIMEH VTLFVHIAIT NRSGGGKAQK RSLSVRMGKK

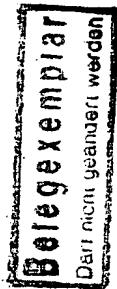


Abbildung 2

Seq.IDNO	Name	Proteinsequenz
		VREYTMRLNI GLKTIIDIFK IAVHPLREAI DMRENMQNAI VSIKELCGLP PIASIKQCLL TLSSRLITSD NTPSVSLVMK DSFPYPLEPLG AIPDVQOKML TAYDLMQES RFLIEMADTV QEKIVQCQKA GMFPHHEELHN LGAKEGGLKGR KLHKATESFA WNTIVLKGGQ DLLKNAKNEA IENMKQIQLA CLSGCLSKAP SSSAEAKSKR SILEAIEEKES SEENGKL

## 5 Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Methode zur Diagnose von Endometriose wobei die Menge an Genprodukt von mindestens einem Gen aus der Gruppe bestehend aus Fibronectin, Insulin-like growth factor binding protein-2, Transmembrane receptor PTK7, Platelet-derived growth factor receptor alpha, Collagen type XVIII alpha 1, 10 Subtilisin-like protein (PACE4), Laminin M chain (Merosin), Elastin, Collagen type IV alpha 2, p27 interferon alpha-inducible gene, Reticulocalbin, Aldehyde Dehydrogenase 6, Gravin, Nidogen und Phospholipase C Epsilon in einer Patientinnenprobe bestimmt wird.